



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
Российской академии наук

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Ромеро Рейес Илякай Владиславовны
«Оценка аффинности комплексов белок-лиганд
с применением нейронных сетей»,
представленной на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук
по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные
методы и комплексы программ

Исследовательская работа Ромеро Рейес Илякай Владиславовны, проведенная в рамках её диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, посвящена разработке нового подхода для теоретического вычисления аффинности (сродства) низкомолекулярных соединений к соответствующим белкам-рецепторам. (В рамках этой диссертации речь идет про нестероидные молекулы и ядерные рецепторы прогестерона и глюкокортикоидов.) В современной практике вычислительной медицинской химии существует два подхода для оценки аффинности: 1) основанный на анализе химической структуры выборки молекул с известным сродством (Ligand-based; подходы типа QSAR и фингерпринтов) и 2) основанные на пространственной структуре комплексов рецептор–лиганд и расчете энергетических характеристик взаимодействия исходя из молекулярного моделирования (Structure-based). Ромеро Рейес предлагает гибридный подход с моделированием структуры комплексов и вычислением энергетических вкладов методами докинга и молекулярной динамики, но эти вклады используются не напрямую для вычисления аффинности, а как дескрипторы (наряду с несколькими более общими физико-химическими свойствами), по которым аффинность вычисляется в алгоритме искусственных нейронных сетей (ИНР) после «тренировки» на обучающей выборке.

Такой подход позволяет существенно повысить точность предсказания: для тестовой выборки синтезированных и изученных соединений корреляция измеренных значений с предсказанными составила $R_{test}^2 = 0.77$, против значения 0.37, полученного в «обычной» модели 3D-QSAR. Автором создана программа, реализующая этот алгоритм в программной технологии CUDA, позволяющей включать параллельные вычисления с использованием возможностей графических процессоров современных видеокарт NVIDIA. Это существенно (в 7–70 раз) ускорило отдельные этапы создания модели ИНР. Автор демонстрирует высокую квалификацию в области компьютерной медицинской химии, математического моделирования и параллельного программирования. Полученные результаты, несомненно, находятся на мировом уровне в области компьютерного драг-дизайна и являются новым словом в комбинированном использовании структурной и химической информации для задач рационального дизайна биологически активных молекул.

Вместе с тем, к автореферату остается ряд вопросов:

1. Как, в случае неизвестной пространственной структуры комплекса рецептор–лиганд, можно использовать вычисленные на основе компьютерной модели такой структуры энергетические вклады для определения аффинности молекулы по отношению к рецептору? В чем состоит критерий «успешного докинга», упомянутый на стр. 10 автореферата?

2. Модель очень успешно работает на тестовой выборке для прогестернового рецептора. Может ли она быть так же успешно применена для оценки селективности или дизайна селективных молекул по отношению к близкородственным ядерным рецепторам?

3. В примечании 2 сказано, что разработанный метод был использован в диссертации Федюшкиной о спектре действия лигандов ядерных рецепторов стероидных гормонов. В чем конкретно состоят заслуги Федюшкиной и Ромеро Рейес, учитывая столь близкие темы диссертаций?

4. Доступна ли созданная программа для использования другими исследователями в схожих областях?

Впрочем, эти вопросы не снижают впечатления от работы. Автореферат хорошо написан и оформлен по всем правилам. Несомненно, проделанная работа удовлетворяет требованиям, предъявляемым Минобрнауки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор — Илякай Ромеро Рейес — заслуживает присуждения искомой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 — математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

5 мая 2014 г.

Старший научный сотрудник
лаборатории моделирования
биомолекулярных систем
Института биоорганической химии РАН,
кандидат физико-математических наук

Чугунов

А.О. Чугунов

Подпись А.О. Чугунова заверяю:

Ученый секретарь

Института биоорганической химии РАН



В.А. Олейников

117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.